

3/19/1 Links

JAPIO

(c) 2005 JPO & JAPIO. All rights reserved.

00495917 FERRZE-DRYING METHOD

**Pub. No.:** 54-147917 [JP 54147917 A ]

**Published:** November 19, 1979 (19791119)

**Inventor:** TSUJI TERUTSUGU

SATO SHIGEJI

FUJIOKA TAKAHARU

YAMAHIRA YOSHINARI

MAEDA TADAO

**Applicant:** SUMITOMO CHEM CO LTD [000209] (A Japanese Company or Corporation),  
JP (Japan)

**Application No.:** 53-054804 [JP 7854804]

**Filed:** May 08, 1978 (19780508)

**International Class:** [ 2 ] A61K-009/14

**JAPIO Class:** 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine)

**JAPIO Keyword:** R059 (MACHINERY -- Freeze Drying)

**Journal:** Section: C, Section No. 71, Vol. 04, No. 12, Pg. 103, January 29,  
1980 (19800129)

#### ABSTRACT

**PURPOSE:** To perform the freeze-drying of a specific semi-synthetic penicillin, without melting, by keeping the penicillin within a specific temperature range during the constant rate period of drying.

**CONSTITUTION:** Freeze-drying of an aqueous solution of 6-(D-(-)-.alpha.-(4-hydroxy-1,5-naphthylidene-3-carboxamido)-.alpha.-(p-hydroxyphenyl)acetamidol)penicillanic acid sodium salt, is carried out at a temperature between the eutectic point (-30 deg.C) and -10 deg.C during the constant rate period of drying.

## ⑫公開特許公報 (A)

昭54—147917

⑪Int. Cl.<sup>2</sup>  
A 61 K 9/14識別記号 ⑫日本分類  
30 C 42庁内整理番号 ⑬公開 昭和54年(1979)11月19日  
7057—4C発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

## ⑭凍結乾燥方法

⑮特 願 昭53—54804

⑯出 願 昭53(1978)5月8日

⑰発明者 辻輝次

高槻市玉川1丁目26番地

同 佐藤重二

茨木市大池2丁目29番7号

同 藤岡敬治

尼崎市塚口町5丁目24番1号

⑱発明者 山平良也

茨木市桑田町2番1号

同 前田忠男

箕面市箕面8丁目14番43号

⑲出願人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

⑳代理人 弁理士 木村勝哉 外1名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

凍結乾燥方法

## 2. 特許請求の範囲

恒率乾燥工程において凍結物の温度を共晶温度以上-10℃以下に保持することを特徴とする 6-[D-(-)-α-(4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシアミド)-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]ペニシラン酸ナトリウム塩 (Sodium 6-[D-(-)-α-(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]penicillanate) 水溶液の凍結乾燥法

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は 6-[D-(-)-α-(4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシアミド)-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]ペニシラン酸ナトリウム塩 (Sodium 6-[D-(-)-α-(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-p-

hydroxyphenylacetamido] penicillanate) (以下 P O と称する) 水溶液の凍結乾燥法に関するものである。

P O は新たに開発された半合成ペニシリンであるが、その製剤化は凍結乾燥法により注射剤とするのが最も目的にかなった方法である。工業的見地から凍結乾燥法においては乾燥工程に要する時間がきわめて重要であり、1日/バッチの割合で乾燥できることが好ましく、長くとも2日間で1バッチの割合で乾燥できることが必要であり、1バッチの乾燥に3日以上長時間を要する乾燥技術は多大のコストを要する為に実際上きわめて実施困難である。この理由から工業的に凍結乾燥法が実施される場合、試料温度を最も乾燥効率の良い温度、すなわち乾燥工程中に試料が融解せず乾燥可能な温度範囲内の最高温度に保持することが最も好ましい。試料の凍結が維持され、乾燥可能である上限温度は共晶温度であり、該試料溶液に固有の温度である。共晶温度の測定は、抵抗が最大の変化を

示す温度を共晶温度とする電気抵抗法によるのが通常であり、一般にこの方法によって測定された温度を凍結乾燥可能である上限温度として凍結乾燥は行なわれる。

ちなみに半合成ペニシリンで本発明のP Oと同系統の化合物であるカルペニシリンおよびスルペニシリンの共晶温度は10 W/V%溶液について測定した電気抵抗法による値では、それぞれ $-30^{\circ}\text{C}$ および $-29^{\circ}\text{C}$ であり、実験によればいずれもその凍結乾燥に際し、恒率乾燥時の凍結物の温度が共晶温度以上になればただちに融解し、凍結乾燥不可能となる。

しかるに本発明者らが鋭意研究の結果得た知見によると全く意外にも本発明の化合物の水溶液は実施例に示すような凍結乾燥方法を実施するとき、共晶点よりもはるかに上の温度において凍結乾燥可能であることが判明し、本発明を完成したものである。

すなわち本発明の化合物の水溶液は、共晶温度が $-30^{\circ}\text{C}$  (10 W/V%溶液につき電気抵抗

(3)

る。

かくの如くしてP Oを共晶点温度以上 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下の温度領域で凍結乾燥することができるという本発明はすでに述べたように本化合物の製剤化の工業的実施にあたって、きわめて大きな実用的意味を有し、重要な経済的效果を有するものである。

以下に実施例をあげて上述の関係を説明するが、本発明がこれらに限定されるものではないことは勿論である。

#### 参考例1

O B - P O の0.25 g (力価) 用量の剤型として約10 W/V% O B - P O 水溶液3 mlを8 ml容量バイアル (外径21 mm、高さ40 mm) に注入したものを調製し、これを $-40^{\circ}\text{C}$ 以下で1.5時間予備凍結することによって十分に凍結した。その後、乾燥槽棚より試料を加熱することによって、試料温度を徐々に上昇させつつ乾燥操作を行なったところ、試料温度が共晶温度である $-30^{\circ}\text{C}$ を越えると直ち

法で測定した) であるにもかかわらず、実施例に示すような凍結乾燥方法を実施するとき、恒率乾燥過程における凍結物の温度がそれを大巾に越えても融解することなく凍結乾燥できることが判明したものである。

その上限の温度は種々検討の結果、 $-10^{\circ}\text{C}$ であることがわかった。すなわちP O水溶液に関しては、共晶温度以上から $-10^{\circ}\text{C}$ までの広範囲な温度領域で凍結乾燥可能であることが知られたのである。共晶温度以上の温度領域で凍結乾燥可能な温度領域がP Oに関し、特異的にかくもきわめて広範囲に存在する原因は現在のところ明らかではない。凍結乾燥技術に関する過去の公知事実に照らしてみても、P Oに関するこのような温度領域の存在はまったく予想し得ないことである。本発明者らはP Oに関し、かかる特異的な温度領域の存在を発見したことにより本発明に至ったものである。

凍結乾燥中、P Oをこの温度領域に保持するには常法に従い、乾燥槽棚より試料を加熱するもよく、乾燥槽真空度を減じてよいが、特に両者を併用するのが乾燥効率の改善に有効であ

(4)

に試料は融解をはじめ、凍結乾燥不可能となった。

#### 参考例2

B B - P O 0.25 g (力価) 用量の剤型を参考例1と同様の方法で調製した。この試料について参考例1と同様の凍結乾燥操作を行なったところ、試料温度が共晶温度 $-29^{\circ}\text{C}$ を越えると直ちに試料は融解を示し、凍結乾燥不可能となった。

#### 実施例1

P O の0.25 g (力価) 用量の剤型として約10 W/V% P O 水溶液3 mlを8 ml容量バイアル (外径21 mm、高さ40 mm) に注入したものを調製し、これを $-40^{\circ}\text{C}$ 以下で1.5時間予備凍結を行なうことにより、試料を十分に凍結した。その後、乾燥槽棚より試料を加熱することによって試料温度を一定温度に保持して凍結乾燥を行なった。結果を下表に示す。

(5)

(6)

試料温度	乾燥状態	1バッチあたりの日数
-30℃	良好	2日
-25℃	良好	1日
-20℃	良好	1日
-15℃	良好	1日
-12℃	良好	1日
-8℃	乾燥工程中融解	

## 実施例2

P019(力価)用量の剤型として約15 W/V% P0水溶液8 mlを18 ml容量バイアル(外径27 mm、高さ52 mm)に注入したものを調製し、これを-40℃以下で2時間予備凍結をおこなった。試料が十分に凍結した後、乾燥槽棚より試料を加熱することによって、試料温度を一定に保持して凍結乾燥を行なった。

結果を下表に示す。なお、表中最後の例のみ棚よりの加熱とともに乾燥槽内真空度を0.15 torrにコントロールして凍結乾燥を実施

(7)

試料温度	乾燥条件	1バッチあたりの日数
-30℃	良好	3日
-25℃	良好	2日
-17℃	良好	1日
-14℃	良好	1日

した。

試料温度	乾燥状態	1バッチあたりの日数
-30℃	良好	2日
-20℃	良好	1日
-13℃	良好	1日

## 実施例3

P029(力価)用量の剤型として約20 W/V% P0水溶液12 mlを25 ml容量バイアル(外径30 mm、高さ57 mm)に注入したものを調製し、これを-40℃以下で2時間予備凍結を行ない、十分に凍結させた。その後乾燥槽棚より試料を加熱することによって、試料温度を一定温度に保持して凍結乾燥を行なった結果を下表に示す。なお、表中最後の例のみ棚よりの加熱とともに乾燥槽内真空度を0.17 torrにコントロールして凍結乾燥を実施した。

(8)